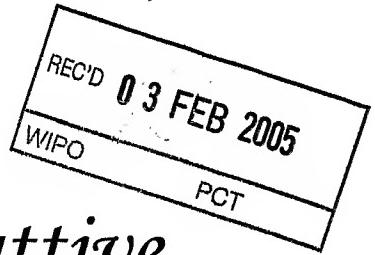


PCT/EP200 5 / 0 0 0 5 6 0

14/01/2005



EP05/560



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

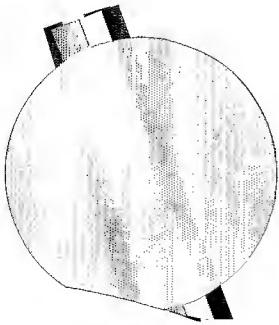


Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000145

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li..... 22 NOV. 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotta
Giampietro Carlotta

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE MI 2004 A 0 0 0 1 4 5

A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.			
	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	01258691003
NATURA GIURIDICA (PF/PG)					
LOCALITÀ DI RESIDENZA/STATO	A4 ROMA				
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1				
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	
INDIRIZZO COMPLETO	A4				
A. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)			
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1				
INDIRIZZO COMPLETO	B2				
AP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3				
C. TITOLO	C1	“L(-)moprololo L(+)tartrato”			

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	PINZA MARIO			
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA			
COGNOME E NOME	DI	MAUGERI CATERINA			
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA			
COGNOME E NOME	DI	CAZZOLLA NICOLA			
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA			
COGNOME E NOME	D1				
NAZIONALITÀ	D2				



SEZIONE CLASSE SOTTOCLASSE GRUPPO SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA	E1		E2		E3		E4		E5	
--------------------	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1			TIPO	F2	
	F3					
NUMERO DI DOMANDA			DATA DEPOSITO	F4		
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1			TIPO	F2	
	F3					
NUMERO DI DOMANDA			DATA DEPOSITO	F4		

G. CENTRO ABILITATO DI
RACCOLTA COLTURE DI
MICROORGANISMI

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.					
	DR. MASSIMO MARCHI <i>marchi</i>					

MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1 ISCR. N. 202 MARCIII MASSIMO
DENOMINAZIONE STUDIO	I2 MARCHI & PARTNERS S.R.L.
INDIRIZZO COMPLETO	I3 VIA PIRELLI, 19
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4 20124 MILANO
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO

NES ALL.

N. ES. RIS.

N. PAG. PER ESEMPLARE

PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.
(OBBLIGATORIO 1 ESEMPLARE)

1

8

DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN
DESCRIZIONE, 1 ESEMPLARE)

0

8

DESIGNAZIONE D'INVENTORE

0

8

DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE
IN ITALIANO

0

8

AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE

0

8

(SI/NO)

LETTERA D'INCARICO

SI

PROCURA GENERALE

NO

RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE

NO

(LIRE/EURO)

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

ATTESTATI DI VERSAMENTO

EURO

CENTOSESSANTADUE/69 (162,69)

FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI
PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA
AUTENTICA? (SI/NO)
SI CONCEDE: ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL
PUBBLICO? (SI/NO)

A

D

F

NO

NO

DATA DI COMPILAZIONE

28/01/2004

FIRMA DEL/DEI

P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.

RICHIEDENTE/I

DR. MASSIMO MARCHI

marchi

COD. 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI 2004 A 000145

C.C.I.A.A. DI

MILANO

IN DATA

30 GEN. 2004

, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME

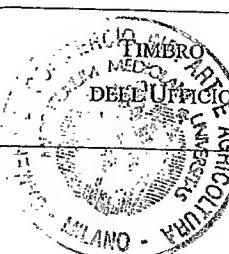
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.

CC

FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.

N. ANNOTAZIONI VARIE
DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Jean Ross

L'UFFICIALE ROGANTE

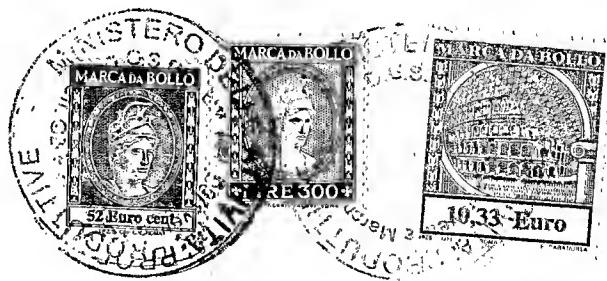
CORTONESE MAURIZIO

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA:	MI 2004 A 0 00 145	DATA DI DEPOSITO:	30 GEN. 2004
A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. ROMA			
C. TITOLO "L(-)moprololo L(+)tartrato"			

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E. CLASSE PROPOSTA				
O. RIASSUNTO	Viene descritto il sale L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1), un metodo per prepararlo ed una composizione farmaceutica che lo comprende.			

P. DISEGNO PRINCIPALE

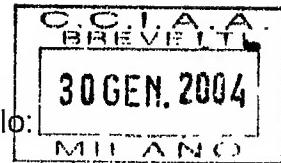


FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.
DR. MASSIMO MARCHI *marchi*

DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:



"L(-)moprololo L(+)tartrato"

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F.*

S.P.A.

MI 2004 A 0 00 145

Inventori: Pinza Mario, Maugeri Caterina, Cazzolla Nicola

* * * * *

La presente invenzione riguarda il L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1), un metodo per prepararlo ed una composizione farmaceutica per uso oftalmico che lo comprende.

IT 1 113 029 descrive un procedimento per separare i due antipodi ottici del moprololo.

EP-A-0 118 940 descrive l'uso del L(-)moprololo o di un suo sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile per produrre una composizione oftalmica fluida per il trattamento del glaucoma. Il sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile specificatamente esemplificato e sperimentato in questo documento è il cloridrato.

Ora è stato trovato che il L(+)tartrato presenta una tollerabilità locale migliorata rispetto al cloridrato.

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi il L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1).

Il sale L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1) viene facilmente preparato mediante tecniche note come, ad esempio, l'aggiunta di acido L(+)tartarico, dissolto in un adatto solvente organico, a L(-)moprololo base, anch'esso dissolto in un adatto solvente organico, in rapporto molare 2:1.

Il sale così formato (L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1)) viene poi isolato mediante tecniche note che comprendono la precipitazione del sale e la sua filtrazione o mediante allontanamento dei solventi per evaporazione.

In una forma di realizzazione preferita, il suddetto solvente organico è alcool etilico ed il sale viene precipitato dalla soluzione acetonica mediante aggiunta di etere etilico.

In un suo secondo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi un metodo per preparare il L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1), caratterizzato dal fatto di comprendere l'aggiunta acido L(+)tartrarico, dissolto in un adatto solvente organico, a L(-)moprololo, anch'esso dissolto in un adatto solvente organico, in rapporto molare 2:1.

Grazie alla sua miglior tollerabilità locale il L(-)moprololo L(+)tartrato si è rivelato particolarmente utile per uso oftalmico.

In un suo terzo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi una composizione farmaceutica per uso oftalmico caratterizzata dal fatto di comprendere L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1) insieme ad almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Tipici esempi di stati patologici che possono trarre giovamento dal trattamento con una composizione farmaceutica secondo la presente invenzione sono l'ipertensione oculare ed il glaucoma.

Preferibilmente, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione si presenterà sotto forma di gel, pomata o di collirio e potrà comprendere anche altri veicoli adatti per uso oftalmico come il glicole etilenico, PEG; carbossimetilcellulosa, mannitolo, sorbitolo, polossameri, metilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa e simili.

Tale composizione potrà anche comprendere altri ingredienti tradizionali come: conservanti, stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, e simili.

Se richiesto da particolari usi terapeutici, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione può comprendere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

La quantità di L(-)moprololo L(+)tartrato nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il particolare tipo di malattia da trattare, la gravità della malattia ed il numero di somministrazioni giornaliere. Tuttavia, la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente, la quantità di L(-)moprololo nella composizione farmaceutica della presente invenzione è compresa fra lo 0,01 ed il 20% in peso e, ancor più preferibilmente, fra l'1 e l'8% in peso.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare la presente invenzione senza tuttavia limitarla.

Esempio 1

Preparazione del L(-)moprololo L(+)tartrato (2:1)

Fase a)

Ad una soluzione di L(-)moprololo cloridrato (10 g) in acqua (100 ml) sotto agitazione è stata aggiunta, goccia a goccia, una soluzione 2N di idrossido di sodio fino a che non si è più formato un precipitato.

Il precipitato è stato estratto in diclorometano (100 ml). La fase organica è stata separata ed anidrificata su sulfato di sodio. Infine, il diclorometano è stato allontanato per evaporazione.

Il residuo solido così ottenuto era costituito da L(-)moprololo base (9,7 g).

Fase b)

Ad una soluzione di L(-)moprololo base (5,0 g; 0,02 moli) in etanolo assoluto (30 ml) caldo è stata aggiunta una soluzione di acido L(+) tartarico (1,57 g; 0,01 moli) in etanolo assoluto (15 ml).

Dopo aver tenuto la soluzione sotto agitazione per 10 min. a 60°C, è stato aggiunto etere etilico fino a completa precipitazione. Il precipitato così ottenuto (molto igroscopico) è stato separato per decantazione e cristallizzato da etanolo assoluto (30 ml) a dare il prodotto desiderato (5,2 g).

P.f. = 135°C. $[\alpha] = -1,1$ (c = 5 in H₂O)

Analisi Elementare

Per C ₃₀ H ₄₈ N ₂ O ₁₂	C	H	N
Calcolato	57,31	7,70	4,46
Trovato	57,16	7,79	4,38

Saggio 1

Tollerabilità Oculare

Sono state usate due soluzioni acquose.



La prima conteneva l'1% in peso di cloridrato di L(-)moprololo (corrispondente allo 0,87% in peso di L(-)moprololo). La seconda conteneva l'1,14% in peso di L(-)moprololo L(+)tatrato (2:1) (corrispondente allo 0,87% in peso di L(-)moprololo).

Sono stati usati 12 conigli maschi (New Zealand White del peso medio di 2 kg e di età media di 10 mesi suddivisi in due gruppi di 6 conigli ciascuno. Il primo gruppo è stato trattato con 0,1 ml della prima soluzione in esame 3 volte al giorno per 15 giorni. Il secondo gruppo è stato trattato con 0,1 ml della seconda soluzione in esame 3 volte al giorno per 15 giorni.

La tollerabilità è stata valutata secondo J. Draize et al., Pharmacol. Exp. Ther., 83, 377-390 (1944). I risultati sono mostrati nella seguente Tabella 1.

Tabella 1

		Prima della prima applicazione	Dopo l'ultima applicazione
		L(-)moprololo cloridrato	L(-)moprololo L(+)tatrato
Congiuntiva	Arrossamento	1	0
	Rigonfiamento	2	0
	Lacrimazione	2	1
Iride		0	0
Cornea	Opacità	0	0
	Area della cornea colpita da opacità	0	0
	Punteggio Totale	5	1

RIVENDICAZIONI

1. Il sale L(-)moprololo L(+)tatrato (2:1).
2. Una composizione farmaceutica per uso oftalmico caratterizzata dal fatto di comprendere L(-)moprololo L(+)tatrato (2:1) insieme ad almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.
3. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2, caratterizzata dal fatto di presentarsi sotto forma di gel, pomata o di collirio.
4. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 o 3, caratterizzata dal fatto che la quantità di L(-)moprololo è compresa fra lo 0,01 ed il 20% in peso.
5. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 o 3, caratterizzata dal fatto che la quantità di L(-)moprololo è compresa fra l'1 e l'8% in peso.
6. Un procedimento per preparare il sale L(-)moprololo L(+)tatrato (2:1) caratterizzato dal fatto di comprendere l'aggiunta di acido L(+) tartarico, dissolto in un adatto solvente organico, a L(-)moprololo base, anch'esso dissolto in un adatto solvente organico, in rapporto molare 2:1.
7. Un procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che il sale formatosi viene isolato mediante precipitazione e filtrazione.
8. Un procedimento secondo la rivendicazione 6 o 7, caratterizzato dal fatto che il suddetto solvente organico è l'alcool etilico.

Dr. Massimo MARCHI

9. Un procedimento secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che il sale viene precipitato dalla soluzione etanolica mediante aggiunta di etere etilico.

marchi

Dr. Massimo MARCHI

